

P^ATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 05 July 2001 (05.07.01)	
International application No. PCT/JP00/06601	Applicant's or agent's file reference ONF-3509PCT
International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)	Priority date (day/month/year) 27 September 1999 (27.09.99)
Applicant KOJIMA, Tsutomu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 08 March 2001 (08.03.01)

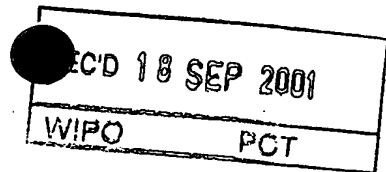
☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election
- ☒
- was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer H. Zhou Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--



PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 ONF-3509PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/06601	国際出願日 (日.月.年) 26.09.00	優先日 (日.月.年) 27.09.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D239/36, C07D405/06, C07D413/12, A61K31/505, A61K31/506, A61P11/00, A61P9/00, A61P1/02		
出願人 (氏名又は名称) 小野薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 08.03.01	国際予備審査報告を作成した日 30.08.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 8615



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐ 国際出願全体

- ☒ 請求の範囲 23

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 23 は、国際予備審査をすることを要しない
 次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

PC T規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 23 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-22 有
請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 1-22 有
請求の範囲 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-22 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

請求の範囲1-22の発明は、国際調査報告で引用されたいずれの文献にも開示されておらず、新規性を有する。

また、請求の範囲1-22の発明は、国際調査報告で引用された文献に対して進歩性を有する。本願発明化合物は、エラスターゼ阻害作用を有する化合物として独特の化学構造を有する。

PATENT COOPERATION TREATY

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHIE, Kunihiisa '02.3.09
 Ohie Patent Office
 Horiguchi No. 2 Building
 2-6, Nihonbashi-Ningyocho 2-chome
 Chuo-ku
 Tokyo 103-0013
 JAPON

Date of mailing (day/month/year) 22 February 2002 (22.02.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ONF-3509PCT	
International application No. PCT/JP00/06601	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,CA,CN,KP,NO,RO,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NZ,PL,PT,RU,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Eliott PERETTI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

5-7-01
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ONF-3509PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06601	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)	Priority date (day/month/year) 27 September 1999 (27.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 239/36, 405/06, 413/12, A61K 31/505, 31/506, A61P 11/00, 9/00, 1/02		
Applicant ONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 08 March 2001 (08.03.01)	Date of completion of this report 30 August 2001 (30.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06601

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05601

II. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 23 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The invention set forth as Claim 23 relates to a method for treatment of the human body by therapy or surgery, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Rule 39.1(iv).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 23

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

1000

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06601

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

None of the documents cited in the international search report discloses the inventions set forth as Claims 1-22, and therefore these inventions appear to be novel.

The inventions set forth as Claims 1-22 appear to involve an inventive step with respect to the documents cited in the international search report. The inventive compounds have a unique chemical structure as compounds having an elastase inhibitory effect.

100

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 ONF-3509PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/06601	国際出願日 (日.月.年) 26.09.00	優先日 (日.月.年) 27.09.99
出願人(氏名又は名称) 小野薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

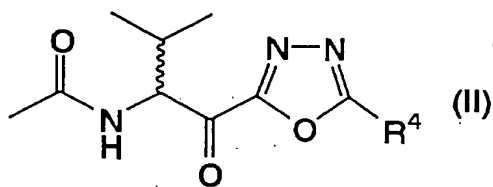
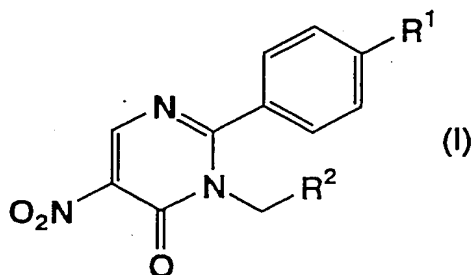
追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第III欄 要約 (第1ページの5の続き)

下記の式 (I) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩に関する。この化合物は、医薬品の合成中間体および／または医薬品、特にエラスターゼ阻害剤として有用である

式 (I) 中、 R^1 は H または F を、 R^2 は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$, CHO , COOH 、アルコキシカルボニル、フラン-2-イル等または式 (II) で示される基を、 R^3 は Me または Et を、 R^4 はアルキル、フェニル、(置換) ベンジル等を示す。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/36, C07D405/06, C07D413/12, A61K31/505
A61K31/506, A61P11/00, A61P9/00, A61P1/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/36, C07D405/06, C07D413/12
A61K31/505, A61K31/506

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	VEALE C.A. et.al. "Nonpeptidic Inhibitors of Human Leukocyte Elastase.5." Journal of Medicinal Chemistry;vol.38(No.1) p98-108 (1995)	1-22
A	WO, 98/24806, A2 (CORTECH Inc.) 11.6月.1998 (11.06.98) & US,5801148,A & US,5807829,A & US,5861380,A & US,5998379,A & US,6001811,A & EP,954526,A2 & AU,9855894,A	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.12.00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	CUESTA E. et.al. "Synthesis of 2-Substituted 4-Oxo-5-nitropyrimidines from Methyl 3-Ethoxy-2-nitroacrylate and Other Reactions" Journal of Heterocyclic Chemistry; vol. 22 (No. 2) p337-339 (1985)	1 - 17
A	WO, 99/28320, A1 (大日本製薬株式会社) 10.6月.1999 (10.06.99) 参考例15, 16参照。 & EP, 1036794, A1 & ZA, 9810490, A & AU, 9912604, A	1 - 17

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 5 日 (05.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/23361 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 239/36, 405/06, 413/12, A61K 31/505, 31/506, A61P 11/00, 9/00, 1/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06601

(22) 国際出願日: 2000 年 9 月 26 日 (26.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/271843 1999 年 9 月 27 日 (27.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小嶋 勉 (KOJIMA, Tsutomu) [JP/JP]. 岡田 任功 (OKADA, Takanori) [JP/JP]. 蜂谷 勝敏 (HACHIYA, Katsutoshi) [JP/JP]. 元井 孝博 (MOTOI, Takahiro) [JP/JP]. 橋本 信介 (HASHIMOTO, Shinsuke) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県坂井郡三国町山岸第 50 号 10 番地 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内 Fukui (JP).

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

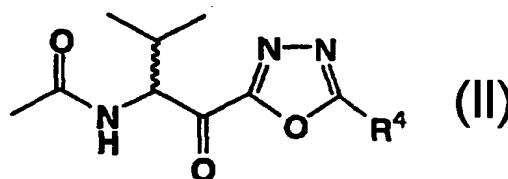
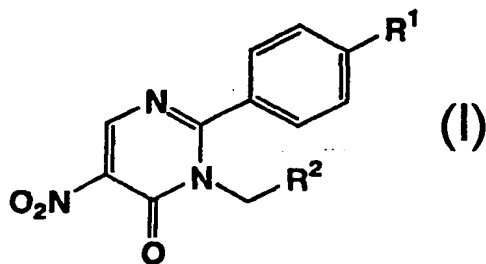
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ピリミジン誘導体化合物、その製造方法及びその化合物を有効成分とする医薬



(57) Abstract: Pyrimidine derivatives of general formula (I) or nontoxic salts thereof, useful as intermediates for the synthesis of drugs and/or as drugs, particularly elastase inhibitors. In formulas (I) and (II) R¹ is H or F; R² is -CH(OR³)₂, CHO, COOH, alkoxycarbonyl, furan-2-yl, a group of general formula (II), or the like; R³ is Me or Et; and R⁴ is alkyl, phenyl, (substituted) benzyl, or the like.

[続葉有]

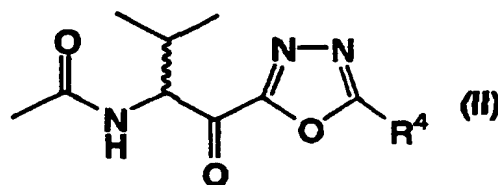
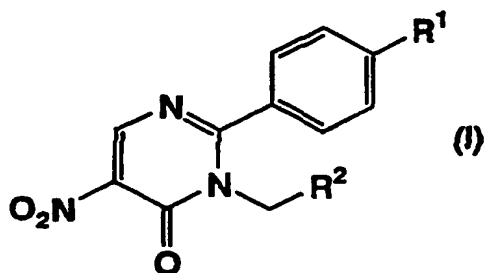
WO 01/23361 A1



(57) 要約:

下記の式 (I) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩に関する。この化合物は、医薬品の合成中間体および／または医薬品、特にエラスターゼ阻害剤として有用である

式 (I) 中、 R^1 は H または F を、 R^2 は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$, CHO , COOH 、アルコキシカルボニル、フラン-2-イル等または式 (II) で示される基を、 R^3 は Me または Et を、 R^4 はアルキル、フェニル、(置換) ベンジル等を示す。



明 細 書

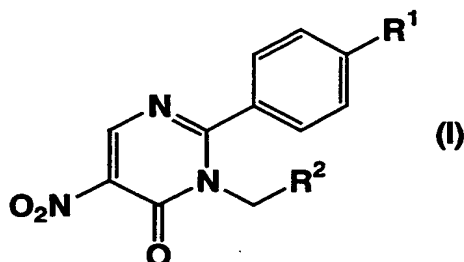
ピリミジン誘導体化合物、その製造方法及びその化合物を有効成分とする医薬

5

技術分野

本発明は、新規なピリミジン誘導体に関する。さらに詳しくは、

(1) 医薬化合物の中間体および医薬化合物として有用な一般式 (I)



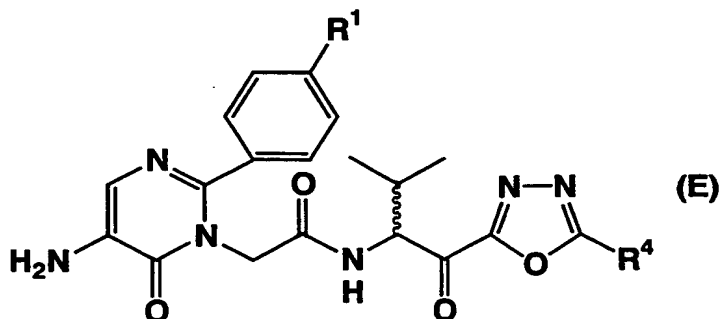
10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される新規ピリミジン誘導体またはその非毒性塩、

(2) それらの製造方法、

(3) それらを有効成分として含有する薬剤、および

(4) それらを用いた、医薬化合物として有用な一般式 (E)



15

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるピリミジン

誘導体またはその非毒性塩の製造方法に関する。

背景技術

医薬品として有用なピリミジン骨格を有する化合物としては、例えば、

(1) 特開平 5-286946 号、特表平 7-505876 号、特表平 7-505877 号および J. Med. Chem., 38, 98 (1995) には、エラスターゼ阻害剤として有用であることが開示されている。

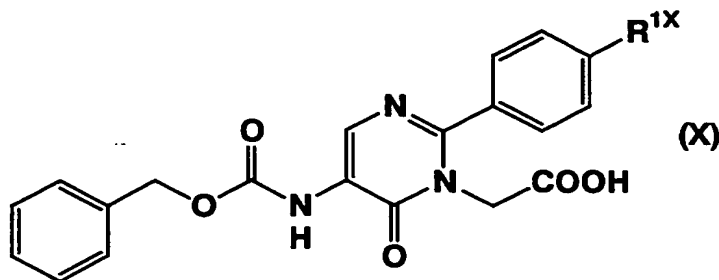
(2) WO98/24806 号には、セリンプロテアーゼ（特に、エラスターゼ）阻害剤として有用であることが開示されている。

(3) WO96/33974 号および WO98/09949 号には、キマーゼ阻害剤として有用であることが開示されている。

(4) 特表平 9-511249 号および J. Med. Chem., 39, 2438 (1996) には、インターロイキン-1 β 変換酵素阻害剤として有用であることが開示されている。

従って、WO98/24806 号で示される方法では、一般式 (E) で示されるピリミジン誘導体は、一般式 (X-1) で示されるアミジン誘導体と式 (Y) で示されるジエチルエトキシメチレンマロネートの反応から R^{2X} がジメトキシメチル基またはジエトキシメチル基の場合は、8 段階で製造され、 R^{2X} がビニル基の場合は、9 段階で製造されることが考えられる。そこで、一般式 (E) で示されるピリミジン誘導体を工業的大量合成を行なうにおいては、もっと効率よい短段階で製造できる方法が望まれていた。

上記明細書には、一般式 (X)



(式中、 R^{1X} は種々の置換基を表わす。)

で示される化合物（中間体）を経由して、種々の阻害剤が合成されている。

従って、一般式（X）で示される化合物は、医薬品の製造中間体として非常に重要である。一般式（X）で示される化合物は、以下の反応工程式 1 によって製造されることが記載されている。

5 反応工程式 1 中、

R^{1X} は、種々の置換基を表わし、

R^{2X} は、ジメトキシメチル基、ジエトキシメチル基またはビニル基を表わし、

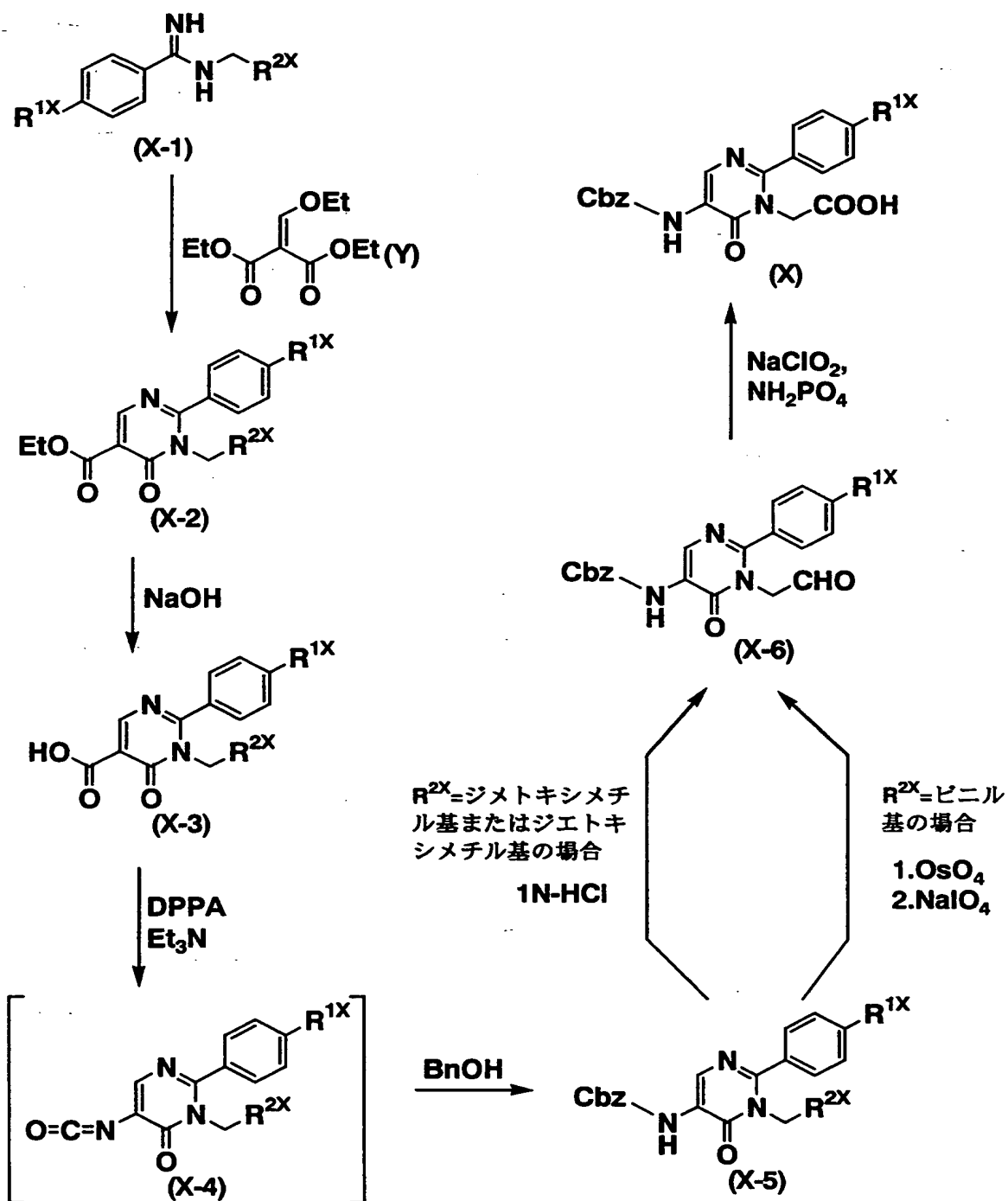
Et_3N はトリエチルアミンを表わし、

DPPAはジフェニルリン酸アジドを表わし、

10 $BnOH$ はベンジルアルコールを表わし、

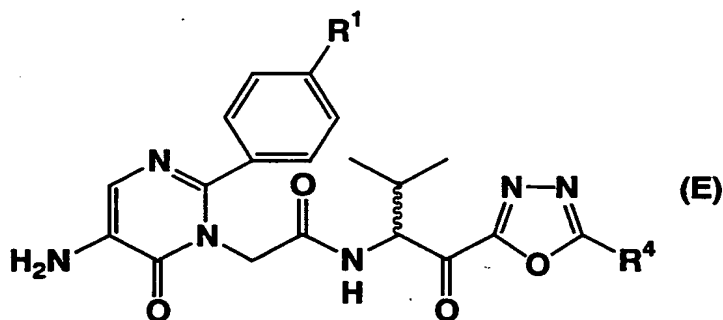
Cbz はベンジロキシカルボニル基を表わす。

反応工程式 1



反応工程式 1 で示される従来法では、一般式 (X-3) で示される化合物から一般式 (X-5) で示される化合物を製造するために、クルチウス (Curtius) 転位反応を用いている。しかし、この転位反応では反応進行時に窒素ガスが大量に生成する。そのために実験室レベルでの少量合成では問題とならないが、工業的大量合成においては爆発等の危険があるという問題があった。このような点から、クルチウス転位反応を行なわないピリミジン誘導体の製造方法が望まれていた。

さらに、WO98/24806 号には、一般式 (E)



- 10 [式中、 R^1 は水素原子またはフッ素原子を表わし、
 R^4 はメチル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、フェニル基、1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3,4-メチレンジオキシベンジル基、 α , α -ジメチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-メチルベンジル基、
 15 α , α -ジメチル-3-トリフルオロメチルベンジル基または α , α -ジメチル-3,4-メチレンジオキシベンジル基を表わす。]

で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩がセリンプロテアーゼ（特に、エラスターゼ）阻害剤として有用であることが開示されている。また、それらの製造方法としては、反応工程式 1 で製造した一般式 (X) の R^{1X} が
 20 水素原子またはフッ素原子を表わす一般式 (E-1) の化合物を用いて、以下に示す反応工程式 2 の方法が記載されている。

反応工程式 2 中、

R^1 または R^4 は前記と同じ意味を表わし、

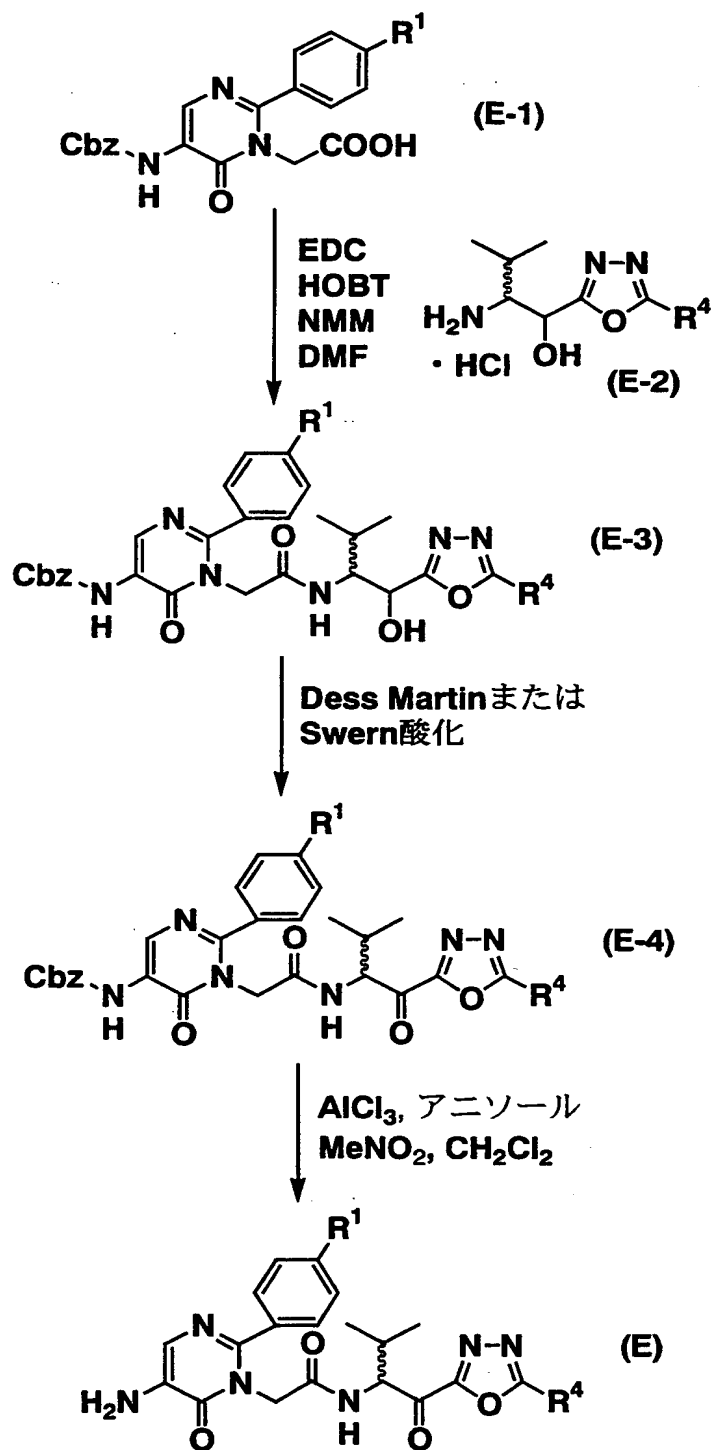
EDC は 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミドを表わし、

5 HOB T は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表わし、

NMM は N-メチルモルホリンを表わし、

DMF はジメチルホルムアミドを表わす。

反応工程式 2



従って、WO98/24806 号に記載されている方法では、一般式 (E) で示されるピリミジン誘導体は、一般式 (X-1) で示されるアミジン誘導体と式 (Y) で示されるジエチルエトキシメチレンマロネートの反応から、 R^{2x} がジメトキシメチル基またはジエトキシメチル基の場合には 8 工程で製造され、
5 R^{2x} がビニル基の場合には 9 工程で製造されている。そこで、一般式 (E) で示されるピリミジン誘導体をより少ない工程で効率よく製造できる工業的大量合成に適した方法が望まれていた。

発明の開示

10 本発明者らは、上記の目的を達成すべく鋭意研究を行なった結果、下記反応工程式 3 で示される方法を見出した。

反応工程式 3 中、 R^1 は水素原子またはフッ素原子を表わし、

R^{2-A} は $-CH(OR^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-CH=CH_2$ 基またはフラン-2-イル基を表わし、

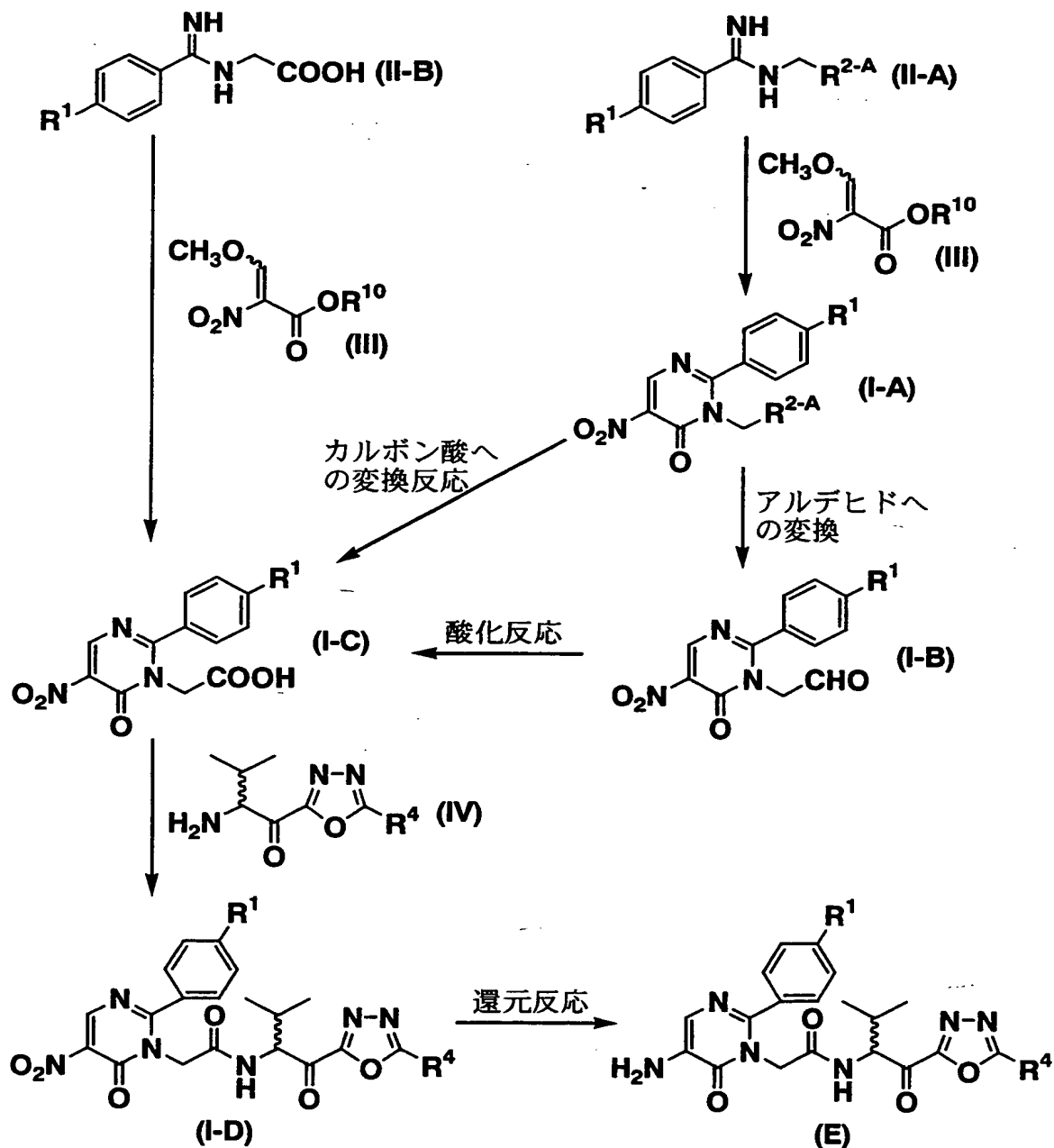
15 R^3 はメチル基またはエチル基を表わし、

R^{10} はメチル基またはエチル基を表わし、

R^4 はメチル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、フェニル基、1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3, 4-メチレンジオキシベンジル基、

20 α, α -ジメチルベンジル基、 α, α -ジメチル-3-メチルベンジル基、 α, α -ジメチル-3-トリフルオロメチルベンジル基または α, α -ジメチル-3, 4-メチレンジオキシベンジル基を表わす。

反応工程式 3



反応工程式 3 で示される製造方法によれば、一般式 (E) で示される化合物をクルチウス転位反応を経由することなく製造することができる。

また、一般式 (E) で示される化合物を一般式 (II-A) または (II-B) で示されるアミジン誘導体と式 (III) で示される 3-メトキシ-2-ニ

トロアクリル酸エステル誘導体の反応から 3～5 工程で製造することができる。

この工程式中の一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C) および (I-D) で示される化合物は新規化合物であり、一般式 (E) で示される公知の
5 セリンプロテアーゼ (特にエラスターゼ) 阻害剤の重要な合成中間体である。

また、一般式 (I-D) で示される化合物はエラスターゼ阻害作用を有することをも見出した。

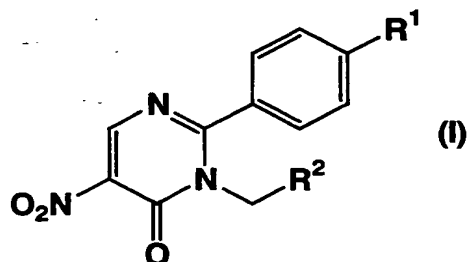
N 原子に置換基をもたないアミジン化合物であるフェニルアミジンと 3-
エトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステルとの反応は公知である (J.
10 Heterocyclic Chem., 22, 337 (1985) 参照)。しかし、本発明の出発原料である
一般式 (II-A) および (II-B) で示されるような N 原子に置換基をもつア
ミジン誘導体と一般式 (III) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル
酸エステル誘導体との反応は、これまで全く知られていない新規な反応であ
る。

15 文献には、1 当量の 3-エトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステル
に対し、3 当量のアミジン誘導体を反応させることによって、最も収率よく 5-
ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン誘導体が製造されることが記載されている。
実際には、3 当量のフェニルアミジン溶液に 1 当量の
3-エトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステルを加えることによって、
20 59% で 2-フェニル-5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミ
ジンを製造している。

一方、本発明の反応によれば、1.0～1.1 当量のアミジン誘導体の溶液に対
し、添加物の存在下または非存在下で、1 当量の 3-メトキシ-2-ニトロ
アクリル酸エステル誘導体をゆっくり滴下することによって、副生成物の生
25 成を抑え、収率よく 5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミ
ジン誘導体が製造される。

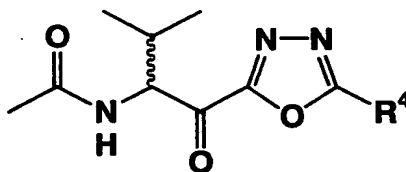
すなわち、本発明は、

1) 医薬化合物中間体および医薬化合物として有用な一般式 (I)



[式中、 R^1 は水素原子またはフッ素原子を表わし、

5 R^2 は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基、フラン-2-イル基、 $-\text{CHO}$ 基、 $-\text{COOH}$ 基または



を表わし、

R^3 はメチル基またはエチル基を表わし、

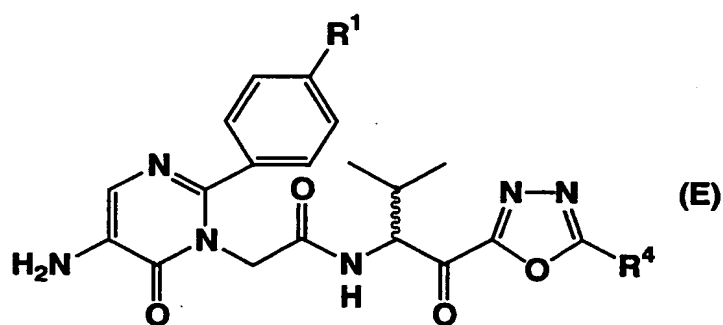
10 R^4 はメチル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、フェニル基、1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3,4-メチレンジオキシベンジル基、 α , α -ジメチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-メチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-トリフルオロメチルベンジル基または α , α -ジメチル-3,4-メチレンジオキシベンジル基を表わす。]

で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩、

2) それらの製造方法、

3) それらを有効成分として含有する薬剤、および

4) それらを用いた、医薬化合物として有用な一般式 (E)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩の製造方法に関する。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように

5 記号

.....

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

—

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

10

~~~~~

は  $\alpha$ -、 $\beta$ -またはそれらの混合物であることを表わすか、または E 体、Z 体またはそれらの混合物であることを表わし、

—

は  $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

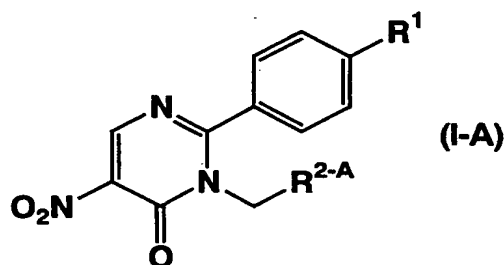
- 15 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体

(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

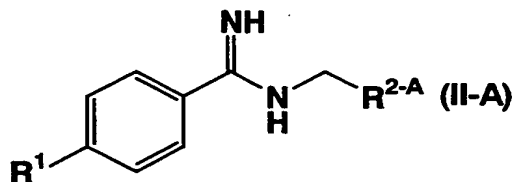
[本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物およびその非毒性塩は、以下の方法または実施例に記載した方法によって製造できる。

[1] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 $R^2$ 基が $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基またはフラン-2-イル基を表わす化合物、すなわち一般式(I-A)

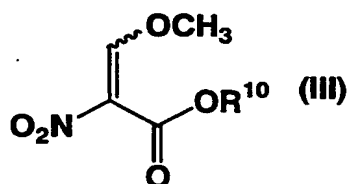


(式中、 $R^{2-A}$ は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基またはフラン-2-イル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II-A)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

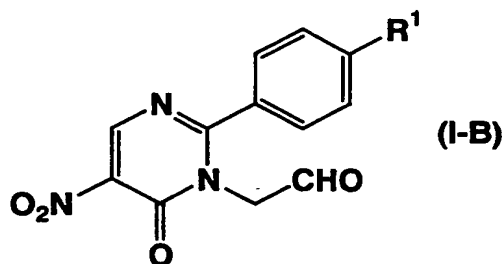
で示される化合物と一般式(III)



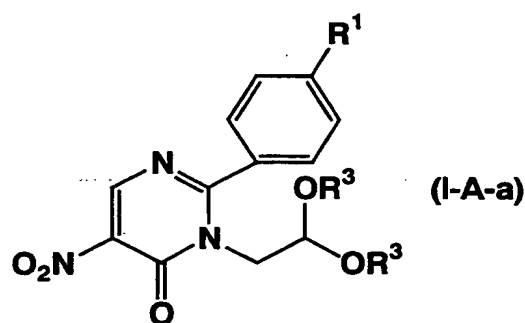
(R<sup>10</sup>はメチル基またはエチル基を表わす。)で示される3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体を反応させることによって製造することができる。

- 5 先述したように、一般式 (II-A) で示されるアミジン誘導体と一般式  
(III) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体の反  
応は新規であり、例えば有機溶媒（メタノール、ベンゼン、トルエン、ジメ  
チルホルムアミド等）中、添加物（酢酸カルシウム、酢酸マンガン、フッ化  
セシウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、またはこれらの混合物等）  
10 の存在下または非存在下、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより  
行なわれる。

〔２〕一般式（Ⅰ）で示される本発明化合物のうち、 $R^2$ 基が $-CHO$ 基を表わす化合物、すなわち一般式（Ⅰ-Ｂ）



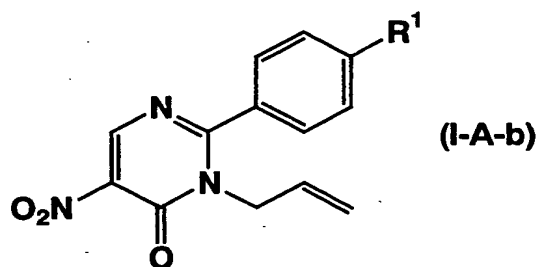
- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下に示す(a)または(b)の方法によって製造することができる。
- (a)一般式(I-B)で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式(I-A)のうち $R^{2-A}$ が $-CH(OR^3)_2$ 基を表わす化合物、すなわち一般式(I-A-a)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸加水分解反応に付することによって製造することができる。

酸加水分解反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）、水または無溶媒で、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(b) 一般式 (I-B) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-A) のうち  $R^{2-A}$  が  $-CH=CH_2$  基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化開裂反応に付することによって製造することができる。

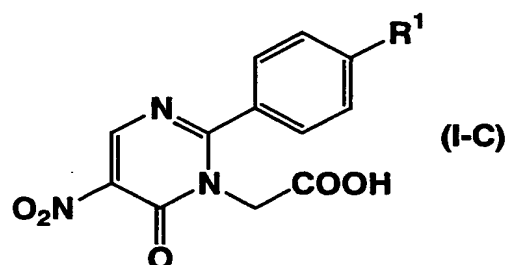
酸化開裂反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、t-ブタノール等）もしくはこれらの混合物中、酸化開裂剤（オゾン、過マンガン酸カリウム等）を用いて、-78～

50℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることであるが、上記の反応に用いられる酸化開裂剤としては、上記以外のものでもよく、特に限定されない。例えば、

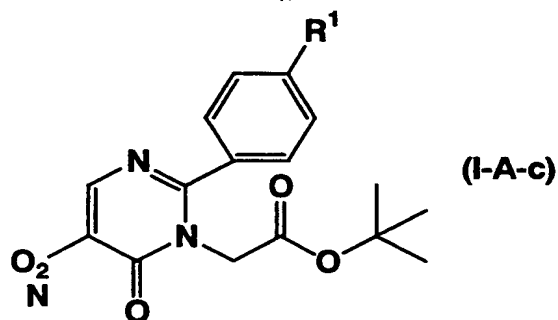
「Comprehensive Organic Transformations」 (Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 595-596) に記載されたものが用いられる。

[3] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 $R^2$  基が  $-COOH$  基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
以下に示す (c) ~ (g) の方法によって製造することができる。

(c) 一般式 (I-C) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-A) のうち  $R^{2-A}$  が  $t$ -ブトキシカルボニル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-c)

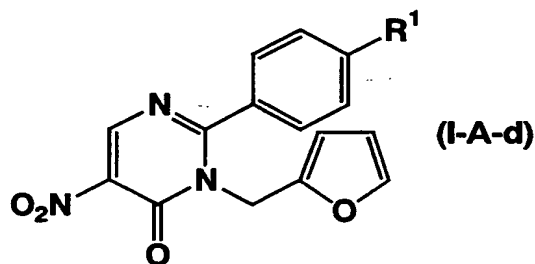


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸加水分解反応に付すことによって製造することができる。



酸加水分解反応は、前記した方法によって行なわれる。

(d) 一般式 (I - C) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I - A) のうち  $R^{2-A}$  がフラン-2-イル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I - A - d)



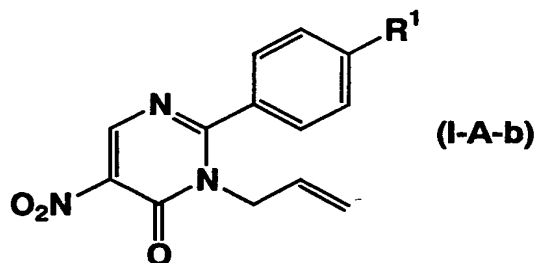
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化開裂反応に付すことによって製造することができる。

酸化開裂反応は前記した方法によって行なわれる。

(e) 一般式 (I - C) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I - A) のうち  $R^{2-A}$  が  $-CH=CH_2$  基を表わす化合物、すなわち一般式 (I - A - b)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) 示される化合物を酸化剤存在下での酸化開裂反応に付すことによって製造することができる。

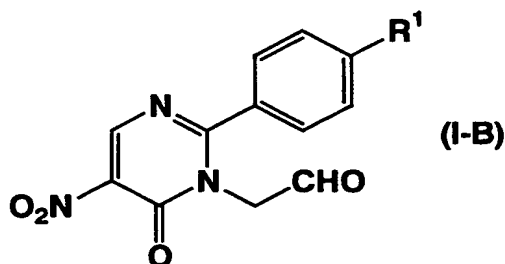
15 酸化剤存在下での酸化開裂反応は公知であり、例えば有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、アセトニトリル等) または水もしくはこれらの混合物中、酸化剤 (塩化ルテニウム、四酸化ルテニウム、過酸化水

素水溶液等)の存在下、酸化開裂剤(過ヨウ素酸ナトリウム、オゾン、過マンガン酸カリウム等)を用いて、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることであるが、上記の反応に用いられる酸化開裂剤または酸化剤としては、上記以外のものでもよく、特に限定されない。

- 5 例えば、「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 828-829)に記載されたものが用いられる。

(f) 一般式(I-C)で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式(I-B)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)示される化合物を酸化反応に付すことによって製造することができる。

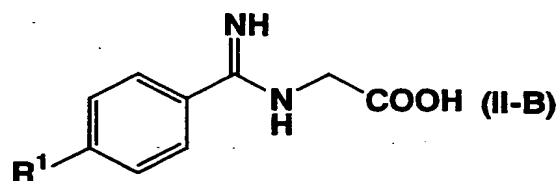
アルデヒドをカルボン酸への酸化反応は公知であり、例えば有機溶媒(t-ブタノール等)、水または緩衝液(リン酸2水素ナトリウム緩衝液、リン酸2水素カリウム緩衝液等)もしくはこれらの混合物中、オレフィン化合物

- 15 (2-メチル-2-ブテン、1-メチルプロペン等)の存在下または非存在下、酸化剤(ジ亜塩素酸ナトリウム水溶液、過マンガン酸カリウム等)を用いて、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることであるが、上記の反応に用いられる酸化剤としては、上記以外のものでもよく、特に限定されない。例えば、

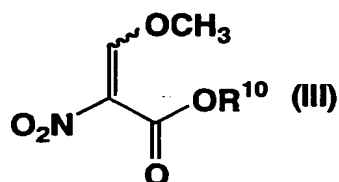
- 20 「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 838-840)に記載されたものが用いられる。

(g) 一般式(I-C)で示される化合物は、一般式(II-B)



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同じ意味を表わす。)

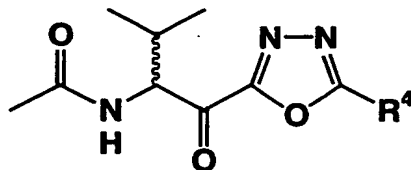
で示される化合物と一般式 (III)



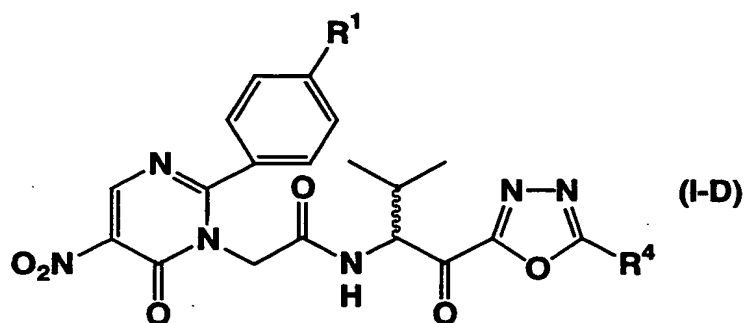
- 5 (式中、R<sup>10</sup>は前記と同じ意味を表わす。) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体を反応させることにより製造することができる。

- 一般式 (II-B) で示されるアミジン誘導体と一般式 (III) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体の反応は、前記した一般式 (II-A) で示されるアミジン誘導体と一般式 (III) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体の反応と同様の方法によって行なわれる。

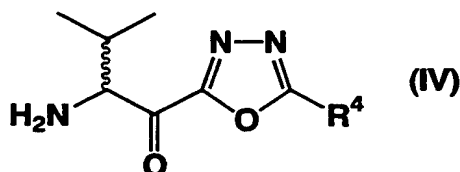
[4] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R<sup>2</sup>基が



- 15 を表わす化合物、すなわち一般式 (I-D)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I - C) で示される化合物と一般式 (IV)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば

- 1) 酸ハライドを用いる方法、
- 10 2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

- 1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式 (I - C) で示される化合物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20℃ ~ 還流温度で反応させ、得られた酸
- 15 ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、一般式 (IV) で示される化合物と不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒ

ドロフラン等) 中、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

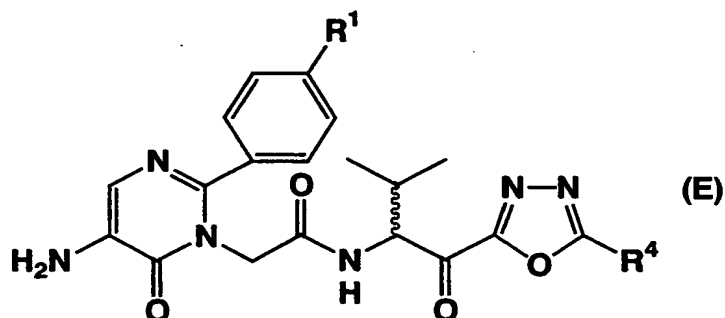
2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式 (I-C) で示される化合物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等) 中または無溶媒で、三級ア  
5 ミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体 (クロロギ酸エチル (クロロ炭酸エチル)、クロロギ酸イソブチル (クロロ炭酸イソブチル) 等) と、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を不  
10 活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、一般式 (IV) で示される化合物と $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

3) 縮合剤を用いる方法は、例えば一般式 (I-C) で示される化合物と式 (V) で示される化合物を、有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジ  
15 メチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カルボニル  
20 ジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いてまたは用いないで、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

これら 1)、2) および 3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件下で行なうことが好ましい。

25 一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (I-C) で示される化合物のアミド化反応として好ましくは、混合酸無水物を用いる方法である。

## [5] 一般式 (E)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される公知化合物は、一般式 (I - D) で示される本発明化合物を還元反応に付すことによつて製造することができる。

ニトロ基の還元反応は公知であり、例えば加水素分解反応および有機金属を用いた還元反応によって行なわれる。

加水素分解反応は公知であり、加水素分解による脱保護反応は、例えば不活性溶媒 [エーテル系 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (例えば、アセトニトリル等)、アミド系 (例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの 2 以上の混合溶媒等] 中、水素化触媒 (例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等) の存在下、無機酸 (例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等) または有機酸 (例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等) の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0 ~ 200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

有機金属を用いた還元反応は公知であり、例えば水に混和する溶媒（エタノール、メタノール等）中、塩酸水溶液の存在下または非存在下、有機金属（亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄等）を用いて、50～150℃の温度で行なわれる。

- 5 一般式（I-D）で示される化合物の還元反応としては、好ましくは加水素分解反応を用いる方法である。

一般式（II-A）または（II-B）で示される化合物は、特開平 5-286946 号に記載されている方法、または記載されている方法に準じて製造することができる。

- 10 一般式（III）で示される化合物は、J. Heterocyclic Chem., 22, 337 (1985) に記載されている方法に準じて製造することができる。

- 一般式（IV）で示される化合物のラセミ体は、特願平 11-066065 号に記載されており、この化合物を用いると、一般式（I-D）で示されるピリミジン誘導体のラセミ体も容易に製造することができる。さらに、市販されている光学活性なバリリン誘導体を用いて、特願平 11-066065 号に記載の方法と同様にして、光学活性な一般式（IV）で示される化合物を容易に製造することができる。この光学活性な一般式（IV）を用いれば、光学活性な一般式（I-D）で示される化合物を容易に製造することができる。
- 15

- 各反応の生成物は、工程ごとに単離、洗浄、乾燥、精製を行ない次の反応に供してもよいし、またそれらの操作をまったく行なわないか、あるいは適当な段階で中止し、次の工程に進んでもよい。各反応における反応生成物は、通常の前記手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、カラムクロマトグラフィ、洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。
- 20
- 25

本発明化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶

性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

#### [薬理活性]

一般式（I-D）で示される本発明化合物は、エラスターゼに対して阻害作用を有する。エラスターゼに対する阻害作用は、例えば実験室において以下に述べるスクリーニング系により確認された。

#### （1）ヒト顆粒球エラスターゼに対する阻害作用

0.2mM HEP S バッファー（pH8.0）（0.5ml）、2.5M塩化ナトリウム水溶液（0.2ml）、1%ポリエチレングリコール 6000（0.1ml）、蒸留水（0.13ml）、試験化合物のジメチルスルホキシド（DMSO）溶液（0.01ml）、および 0.8U/ml ヒト顆粒球エラスターゼ（human sputum elastase；HSEと略記する。）（0.05ml）の混合溶液を、37℃で20分



間、プレインキュベーションした。5mM MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA (DMSO溶液; 0.01ml) を、上記混合溶液に加え、37℃で5分間、インキュベーションした。反応溶液に、50%酢酸 (0.1ml) を加えて反応を停止させた後、遊離したp-ニトロアニリド (pNA) を405nmの吸光度で測定し、次式によって阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{ (\text{検体値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値}) \}] \times 100$$

その結果、実施例7 (1) 化合物はIC<sub>50</sub>が88nMであった。

(2) ヒト顆粒球エラスターゼ惹起ハムスターにおけるエラスターゼ阻害作用

雄性シリアン (Syrian) ハムスター (5匹) に、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいは80%ポリエチレングリコール400あるいは2%Tween 80に懸濁した試験化合物を経口投与した。投与60分後、ペントバルビタールナトリウム (60mg/kg, i. p.) 麻酔下で剥離した気管支内にHSE (10U/100μl/Lung) を投与して、肺傷害を惹起した。惹起60分後、放血致死させ、生理食塩水 (2.5ml) で気管支肺胞を洗浄し、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid; BALF と略記する。) を回収した。回収したBALF (0.5ml) を、2%炭酸ナトリウム水溶液で4倍に希釈し、超音波処理を10秒間行なった。さらに、2%炭酸ナトリウム水溶液で2.5倍に希釈した液を、414nmの吸光度で測定し、検量線によりBALF中の血液量を算出した。

#### [毒性]

一般式 (I-D) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用できることが確認された。

25

産業上の利用可能性

## [医薬品への適用]

一般式（I-D）で示される本発明化合物またはそれらの非毒性塩は、エラスターゼ阻害作用を有する化合物であり、哺乳動物、特にヒトにおけるエラスターゼによるエラスチン分解、コラーゲン繊維の分解、および／または  
5 プロテオグリカン分解の異常亢進に起因する疾患、例えば、肺気腫等の慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化、成人呼吸窮迫症（ARDS）、糸球体腎炎、心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、歯根膜病等の治療および／または予防に有用である。

一般式（I-D）で示される本発明化合物またはその非毒性塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。  
10

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。  
15

もちろん前記したように、投与量は種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。  
20

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル  
25 が含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は

そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無

菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 5     スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同 3,095,355 号に詳しく記載されている。

10

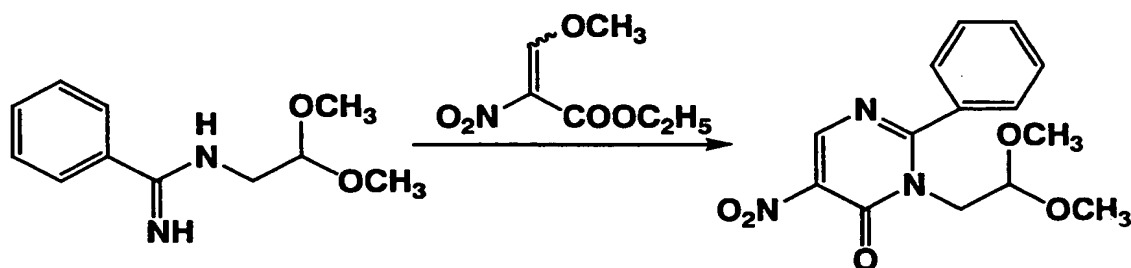
発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。  
15     NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

### 実施例 1

- 1- (2, 2-ジメトキシエチル) -6-オキソ-2-フェニル-5-ニ  
20     トロ-1, 6-ジヒドロピリミジンの製造



N- (2, 2-ジメトキシエチル) フェニルアミジン (1.42 g) のメタノ

ール（40 ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エチルエステル（1 g）のメタノール（23 ml）溶液をゆっくり滴下した。反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～1：1）で精製し、下記の物性値を有する本発明化合物（0.824 g）を得た。

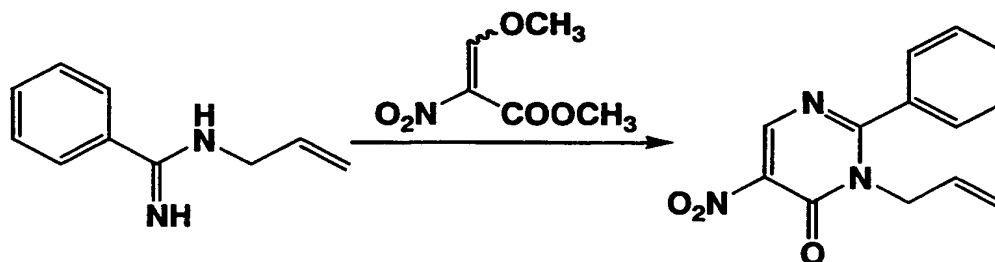
TLC：R<sub>f</sub> 0.57（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）、

NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 8.97（1H, s）, 7.60-7.50（5H, m）, 4.86（1H, t, J=5.4Hz）, 4.24（2H, d, J=5.4Hz）, 3.33（6H, s）。

10

### 実施例 2

1-（2-プロペニル）-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンの製造



15 N-（2-プロペニル）フェニルアミジン（2.18 g）のトルエン（62 ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、30℃で3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステル（2.0 g）のトルエン（62 ml）溶液を2時間かけて滴下した。反応混合物を30℃で2時間攪拌した。反応混合物にメタノール（15 ml）を加え、1N塩酸水溶液（70 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 ml）、水（30 ml）および飽和塩化ナトリウム水溶液（30 ml）で順次洗浄し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル（8.1 ml）に加熱して溶解し、再結晶化した。析出した結晶をろ過し、水で洗浄し、

乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (2.48 g) を得た。

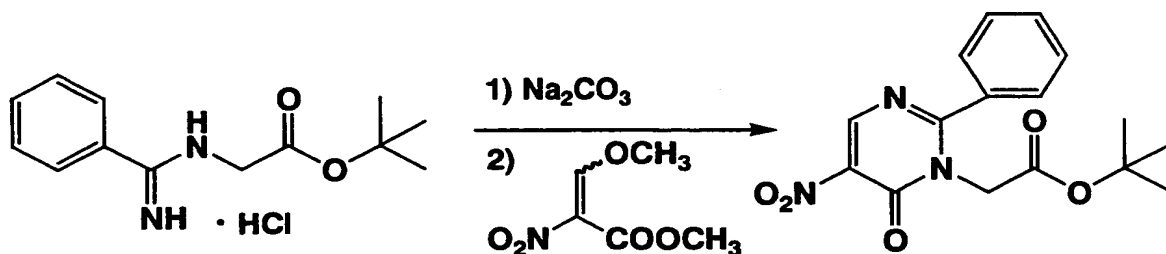
TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 、

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.96 (1H, s), 7.65-7.50 (5H, m), 5.90 (1H, m), 5.30 (1H, dd, J=10.2, 0.8Hz), 5.04 (1H, dd, J=16.6, 0.8Hz), 4.67 (2H, dt, J=5.4, 0.8 Hz)。

5

### 実施例 3 (1)

1- (t-ブトキシカルボニルメチル) -6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジンの製造



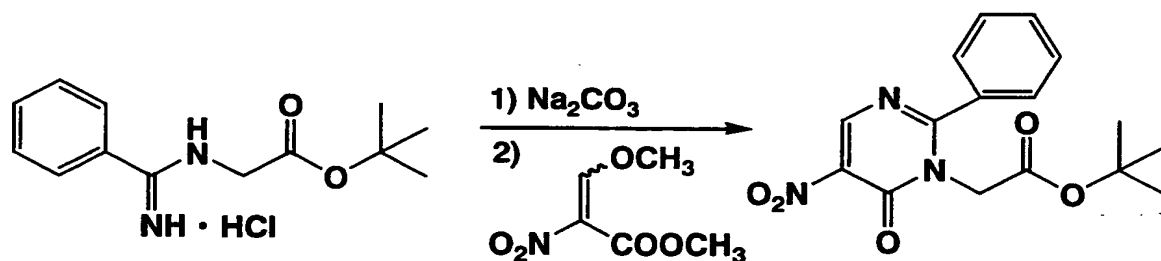
- 10 炭酸ナトリウム (25 g) の水 (145 ml) とトルエン (70 ml) 混合溶液に N-(t-ブトキシカルボニルメチル) フェニルアミジン・塩酸塩 (6.5 g) を加えた。反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。反応混合物をトルエン (70 ml) で 2 回抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、フリーの N-(t-ブトキシカルボニルメチル) フェニルアミジンのトルエン溶液を得た。この溶液に、アルゴン雰囲気下、3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステル (3.17 g) のトルエン (40 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下した。反応混合物を 30℃ で 1 時間、50℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (15 ml) を加え、1 N 塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、
- 20 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をイソプロパノールで再結晶化し、下記の物性値を有する本発明化合物 (4.2 g) を得た。

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 、

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.00 (1H, s), 7.70-7.50 (5H, m), 4.63 (2H, s), 1.46 (9H, s)。

### 実施例 3 (2)

- 5 1-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンの製造



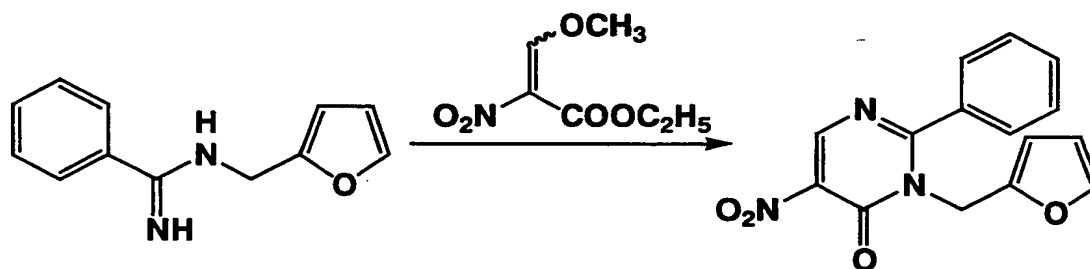
- 脱気した炭酸ナトリウム (272 g) の水溶液 (1500 ml) に N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル) フェニルアミジン・塩酸塩 (72 g) を加え、  
 10 トルエン (300 ml) で 3 回抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、フリーの N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル) フェニルアミジンのトルエン溶液を得た。この溶液を 30℃ に加熱した後、3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステル (35.6 g) のトルエン (300 ml) 溶液を約 50 分かけて滴下した。滴下終了後、内温を 45～50℃ に上  
 15 げ約 1 時間攪拌した。反応終了を HPLC で確認後、室温まで冷却し、メタノール (約 50 ml) を加え、析出したオイルを溶かした。この反応溶液を 1 N 塩酸水溶液 (600 ml × 2 回)、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物の 1-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-6-オキソ-2-フェ  
 20 ニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン (69 g) を得た。

粗生成物にイソプロパノール (500 ml) を加え、加熱溶解し、室温で 2 時間攪拌後、5℃ で 5 時間攪拌した。析出した結晶を、ろ取し、冷イソプ

ロパノール（300 ml）で洗浄後、減圧乾燥（室温）して、実施例 3（1）で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物（45.4 g）を得た。

#### 5 実施例 4

1-（フラン-2-イルメチル）-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン



N-（フラン-2-イルメチル）フェニルアミジン（10.32 g）のトルエン（300 ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、100℃で3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エチルエステル（9.03 g）のトルエン（250 ml）溶液をゆっくり滴下した。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1 N塩酸水溶液（150 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150 ml）、水（150 ml）および飽和塩化ナトリウム水溶液（150 ml）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル（100 ml）で、再結晶化した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物（7.6 g）を得た。

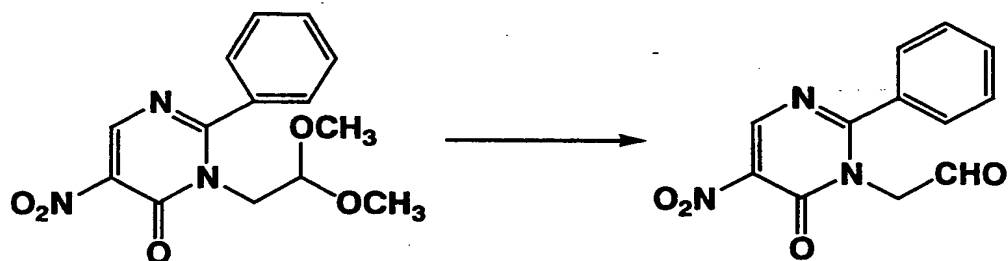
TLC : R<sub>f</sub> 0.42（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）、

NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 8.94（1H, s）, 7.66-7.53（5H, m）, 7.32（1H, t, J=1.5Hz）, 6.31（2H, d, J=1.5Hz）, 5.28（2H, s）。



実施例 5 (1)

1 - (ホルミルメチル) - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 5 - ニトロ - 1, 6 - ジヒドロピリミジンの製造



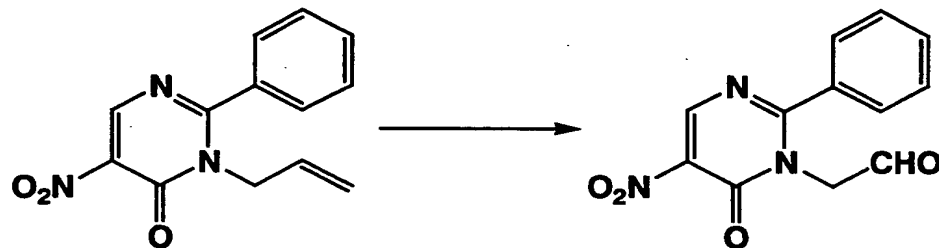
- 5 実施例 1 で製造した化合物 (100 mg) の水 (0.1 ml) とトリフルオロ酢酸 (0.4 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、下記の物性値を有する本発明化合物 (84 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 、

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.65 (1H, s), 9.10 (1H, s), 7.75-7.40 (5H, m), 4.96 (2H, s)。

実施例 5 (2)

1 - (ホルミルメチル) - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 5 - ニトロ - 1, 6 - ジヒドロピリミジンの製造



15

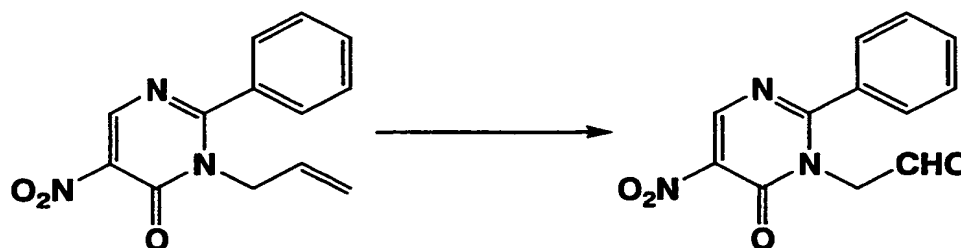
実施例 2 で製造した化合物 (514 mg) のジクロロメタン (18 ml) とメタノール (2 ml) の混合溶液に -70℃ で反応溶液が青くなるまでオゾン吹き込んだ。反応混合物に -70℃ でアルゴンを吹き込み、さらにジ

メチルスルフィド (0.179m l) を加えた。反応混合物を室温まで昇温した。反応混合物に、水 (1 m l) と t-ブタノール (1 0 m l) を加えて濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで再結晶化し、実施例 5 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (4 0 0 m g) を得た。

5

### 実施例 5 (3)

1- (ホルミルメチル) - 6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジンの製造

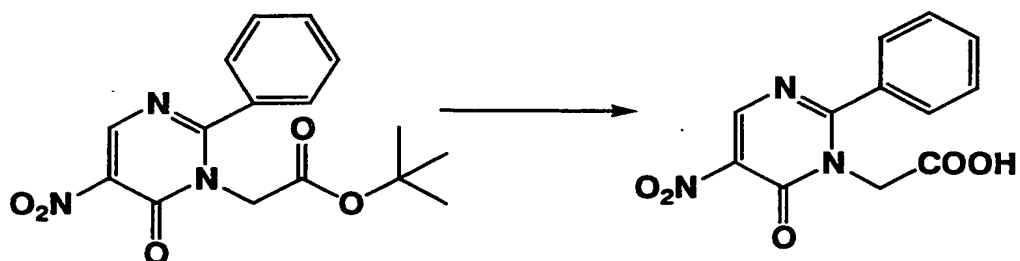


- 10 実施例 2 で製造した化合物 (11.78 g) をジクロロメタン (9 0 0 m l) に溶解した後、t-ブタノール (2 3 m l) を加え、-7 0℃で反応溶液が青くなるまでオゾンを吹き込んだ。ついでメタノール (2 m l) を滴下し、白色沈殿物が形成された。-7 0℃で、酸素を約 3 0 分間およびアルゴンを約 3 0 分間順次吹き込むことにより、残っていたオゾンを除去した後、ジメ
- 15 チルスルフィド (4.1m l) を加えた。反応混合物を室温まで昇温した。反応混合物に t-ブタノール (5 0 m l) および水 (1 m l) を加えた後、約 2 2℃で減圧下留去することにより、粗生成物の 1- (ホルミルメチル) - 6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン (12.23 g) を得た。粗生成物をアセトニトリル (4 5 m l) によって再結
- 20 晶し、実施例 5 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (7.7 g) を得た。さらに、濃縮した母液をアセトニトリル (1 0 m l) および酢酸エチル (2 5 m l) の混合溶媒によって再結晶し、1.0 g の本発明

化合物を得た。

### 実施例 6 (1)

2 - (6 - オキソ - 2 - フェニル - 5 - ニトロ - 1, 6 - ジヒドロピリミ  
5 ジン - 1 - イル) 酢酸の製造



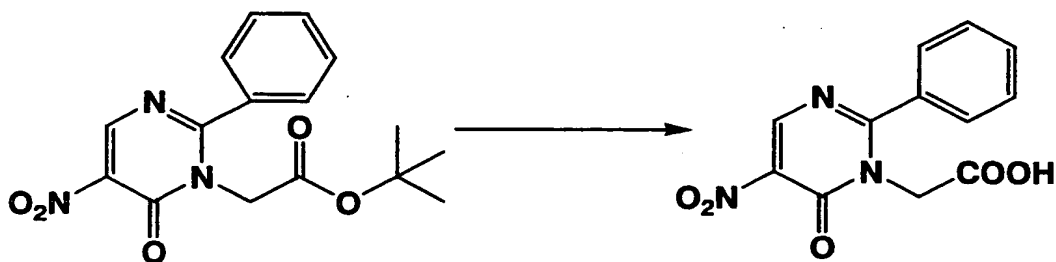
実施例 3 (1) または 3 (2) で製造した化合物 (5 g) のトリフルオロ  
酢酸 (10 ml) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸  
エチルで洗浄し、下記の物性値を有する本発明化合物 (3.8 g) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 :  
1) 、

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.07 (1H, s), 7.70-7.55 (5H, m), 4.59 (2H, s)。

### 実施例 6 (2)

15 2 - (6 - オキソ - 2 - フェニル - 5 - ニトロ - 1, 6 - ジヒドロピリミ  
ジン - 1 - イル) 酢酸の製造



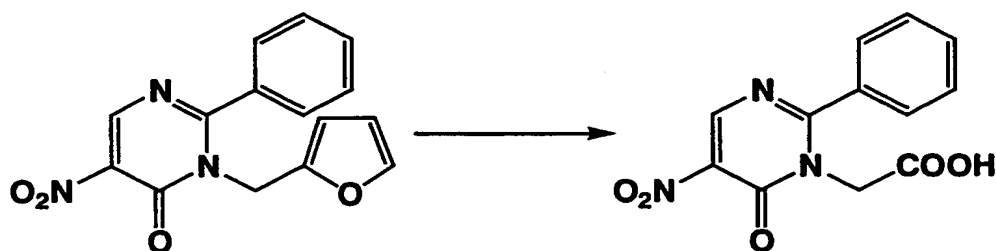
アルゴン下、室温（20℃）で実施例3（1）または3（2）で製造した化合物（43g）に4N塩化水素-酢酸（129ml）を加え、5時間撹拌した。HPLCで原料消失を確認後、*t*-ブチルメチルエーテル（200ml）を加え、水浴中で30分間撹拌した。析出した結晶をろ取し、*t*-ブチルメチルエーテル（100ml）で2回洗浄し、減圧乾燥（室温）することにより、粗結晶の6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イルメチルカルボン酸（41g）を得た。

粗結晶を*t*-ブチルメチルエーテル（600ml）に懸濁し、加熱還流した。1時間還流した後、*t*-ブチルメチルエーテル（100ml）を留去した。反応混合物に*t*-ブチルメチルエーテル（150ml）を加え、6時間加熱還流した。反応混合物を30分間氷冷した後、結晶をろ取し、*t*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥（室温、16時間）することにより、実施例6（1）で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物（35.4g）を得た。

15

### 実施例6（3）

2-（6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル）酢酸の製造

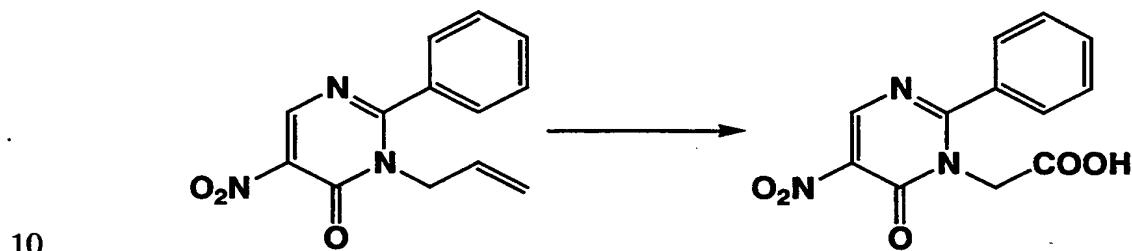


実施例4で製造した化合物（297mg）のジクロロメタン（18ml）とメタノール（7ml）の混合溶液に、-70℃で反応溶液が青くなるまでオゾンを吹き込んだ。反応混合物に-70℃でアルゴンを吹き込み、さらに

ジメチルスルフィド (1.0m l) を加えた。反応混合物を室温まで昇温した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール＝10：1～ジクロロメタン：メタノール：酢酸＝20：2：1) で精製し、実施例6 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (48mg) を得た。

#### 実施例6 (4)

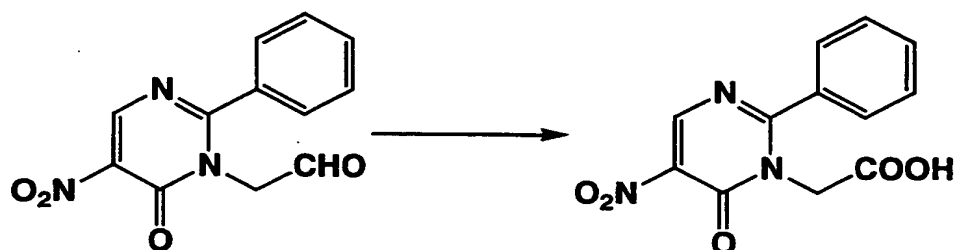
2- (6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) 酢酸の製造



実施例2で製造した化合物 (257mg) の四塩化炭素 (3ml) とアセトニトリル (3ml) の混合溶液に、水 (3ml) と過ヨウ素酸ナトリウム (1.07g) と三塩化ルテニウム (0.2mg) を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にヘキサン：酢酸エチル＝2：3溶液を加え、析出した固体をろ過し、乾燥し、実施例6 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (107mg) を得た。

#### 20 実施例6 (5)

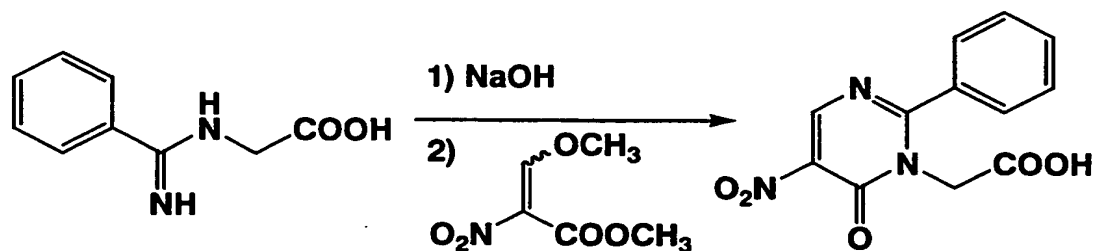
2- (6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) 酢酸の製造



実施例 5 (1)、5 (2) または 5 (3) で製造された化合物 (5.91 g) の t-ブタノール (22.8m l) と水 (5.7m l) 混合溶液に、室温でリン酸 2 水素ナトリウム緩衝液 [リン酸 2 水素ナトリウム・2 水和物 (3.28 g) の水 (9.12m l) 溶液] と 2-メチル-2-ブテン (7.2 g) を加えた。5℃に冷却し、亜塩素酸ナトリウム水溶液 [亜塩素酸ナトリウム (6.19 g、80% 含有) の水 (11.4m l) 溶液] を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.7m l) を加え、濃縮した。得られた残渣に、2 N 塩酸水溶液 (17.1m l) と t-ブタノール (9.6m l) を加え、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を 2 N 塩酸水溶液 (17.1m l) で 2.5 時間攪拌し、結晶をろ過し、乾燥し、実施例 6 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (5.82 g) を得た。

#### 実施例 6 (6)

2-(6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) 酢酸の製造

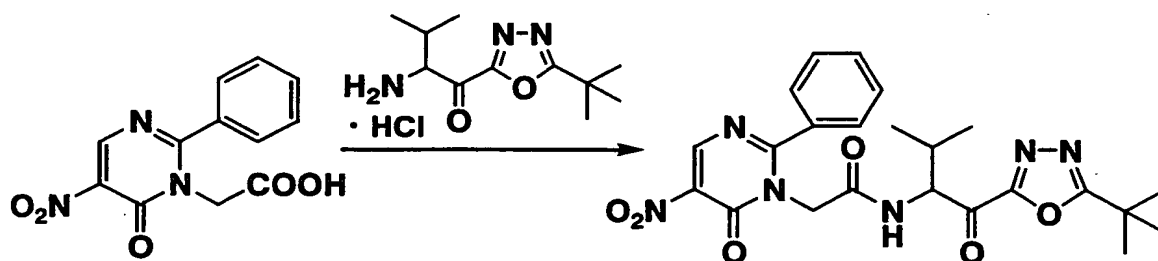


水酸化ナトリウム (44 mg) をメタノール (0.8m l) に加熱溶解し、

N-（2-カルボキシメチル）フェニルアミジン（196mg）を加え、溶解した後、トルエンで共沸を行なった。残渣をイソプロパノール（0.5ml）に加熱溶解後、ろ過し、ジイソプロピルエーテル（0.8ml）をゆっくり加え、攪拌しながら、30℃まで放冷した。析出した結晶をろ取し、真空乾燥することにより、N-（2-カルボキシメチル）フェニルアミジンのナトリウム塩（220g）を得た。ついで、得られたナトリウム塩のジメチルホルムアミド（10ml）懸濁液に30℃で、3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステル（161mg）のトルエン（1ml）溶液をゆっくり滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸水溶液（15ml）にあげ、酢酸エチル（30ml）で3回抽出した。抽出物を2N塩酸水溶液（15ml×2回）および飽和食塩水（15ml×2回）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル（10ml）で30分間加熱攪拌（50℃）し、生じた結晶を室温でろ取し、実施例6（1）で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物（151mg）を得た。

#### 実施例7（1）

N-〔（1RS）-1-（5-（t-ブチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル）-2-メチルプロピル〕-2-〔6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル〕アセトアミドの製造



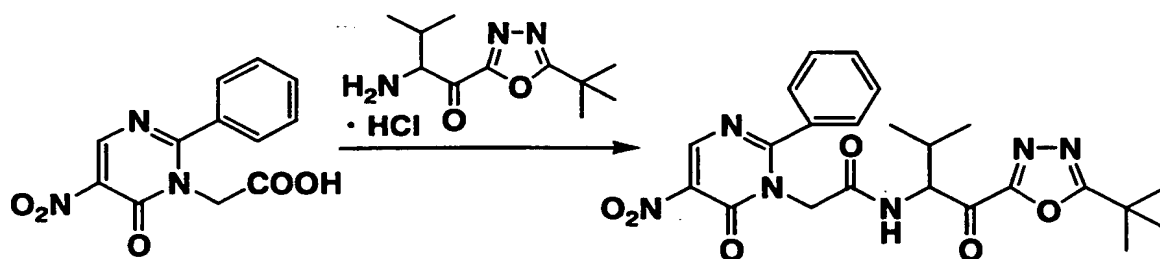
実施例 6 (1)、6 (2)、6 (3)、6 (4)、6 (5) または 6 (6) で製造した化合物 (1.1 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 $-20^{\circ}\text{C}$  で N-メチルモルホリン (0.44 ml) を加えた。混合物に  $-20^{\circ}\text{C}$  でクロロ蟻酸エチル (434 mg) を加えた。反応混合物を同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に (1RS) - 1 - (5 - (t-ブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピルアミン・塩酸塩 (1.05 g) と N-メチルモルホリン (0.44 ml) を加えた。反応混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をエタノールで再結晶化し、下記の物性値を有する本発明化合物 (79 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 11 : 9) 、

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.97 (1H, s), 7.75-7.45 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=8.6Hz), 5.28 (1H, dd, J=8.6, 5.9Hz), 4.91 (1H, d, J=15.7Hz), 4.75 (1H, d, J=15.7Hz), 2.60-2.35 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.03 (3H, d, J=6.7Hz), 0.89 (3H, d, J=6.7Hz)。

#### 実施例 7 (2)

N - [ (1RS) - 1 - (5 - (t-ブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピル] - 2 - [6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] アセトアミドの製造



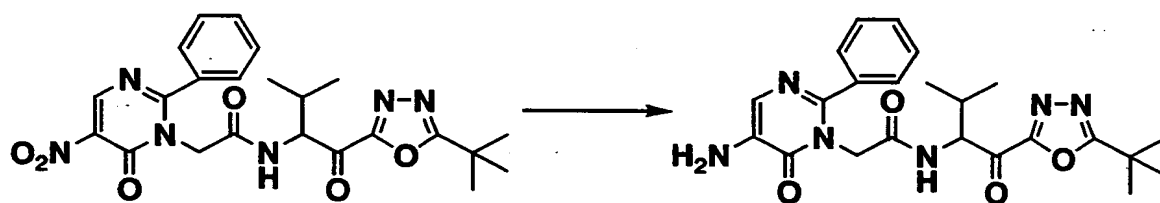


アルゴン下、実施例 6 (1)、6 (2)、6 (3)、6 (4)、6 (5) または 6 (6) で製造した化合物 (28 g) をジメチルホルムアミド (203 ml) に溶解後、 $-20^{\circ}\text{C}$  に冷却し、N-メチルモルホリン (12.6 ml) を加えた。混合物にクロロ蟻酸エチル (10.7 ml) を  $-20^{\circ}\text{C}$  から  $-18^{\circ}\text{C}$  を保つように滴下し、その温度で約 1 時間攪拌した。反応混合物に、(1 R S) - 1 - (5 - (t-ブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピルアミン・塩酸塩 (31.4 g) を加え、N-メチルモルホリン (12.6 ml) を  $-20^{\circ}\text{C}$  から  $-19^{\circ}\text{C}$  を保つように滴下した。反応混合物を約  $-20^{\circ}\text{C}$  で約 1 時間攪拌後、ジメチルホルムアミド (50 ml) を加え、約 2 時間かけて  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温した。反応混合物に酢酸エチル (1200 ml) を加え、1 N 塩酸水溶液 (300 ml)、水 (300 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水 (300 ml) および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、粗生成物の N-[(1 R S) - 1 - (5 - (t-ブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピル] - 2 - [6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] アセトアミド (54 g) を得た。粗生成物にエタノール (700 ml) を加え、室温 ( $18^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ ) で 2 時間攪拌し、さらに  $5^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノール (約 200 ml) で洗浄後、減圧乾燥 (室温、12 時間) することにより、実施例 7 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (41.5 g) を得た。

#### 実施例 8 (1)

N-[(1 R S) - 1 - (5 - (t-ブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピル] - 2 - [6-オキソ-2-フェニル-5-アミノ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] ア

## セトアミドの製造



実施例 7 (1) または 7 (2) で製造した化合物 (22 mg) の酢酸エチル (0.5 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (3 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、セライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル : エタノール = 10 : 10 : 1) で精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (11 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ジクロロメタン : 酢酸エチル : エタノール = 10 : 10 : 1)、

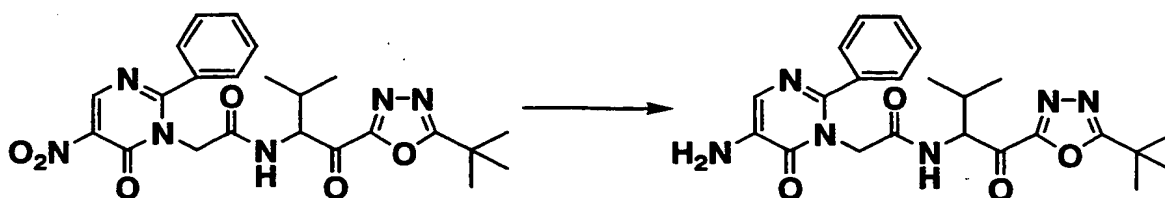
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.60-7.35 (6H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2Hz), 5.44 (1H, dd, J=8.2, 4.9Hz), 4.68 (1H, d, J=15.4Hz), 4.58 (1H, d, J=15.4Hz), 2.64-2.40 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.07 (3H, d, J=6.8Hz), 0.88 (3H, d, J=6.8Hz)。

15

実施例 8 (2)

N-[(1RS)-1-(5-(*t*-ブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-[6-オキソ-2-フェニル-5-アミノ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]ア

20 セトアミドの製造



- 実施例 7 (1) または 7 (2) で製造した化合物 (4.5 g) にテトラヒドロフラン (27.9 ml) を加え、50℃まで加熱して溶解後、水 (3.1 ml) を加えた。反応混合物を、50℃でアルゴン置換した後、10%パラジウム-炭素 (900 mg) を加え、水素雰囲気下 (5 気圧)、400 rpm で 2 時間攪拌した。パラジウム-炭素をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を濃縮した。残渣に室温で酢酸エチル (20 ml) を加え、約 20 分間攪拌した後、トルエン (40 ml) を加えた。さらに、20 分間隔でトルエン (20 ml) を 2 回加えた後、30 分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、トルエンで洗浄し、減圧乾燥 (室温、12 時間) することにより、粗結晶の N-[(1RS)-1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbamoyl]-2-methylpropyl]-2-[6-oxo-2-phenyl-5-amino-1,6-dihydropyrimidin-1-yl]acetamide (2.92 g) を得た。
- この粗結晶をメタノール (55 ml) に加熱溶解 (40℃) した後、30℃まで冷却し、水 (55 ml) および種晶を加え、約 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷下、3 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥 (室温で 3 時間、60℃で 15 時間) することにより、実施例 8 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (2.54 g) を得た。

#### [製剤例]

##### 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・ N- [ (1RS) - 1 - (5 - (t-ブチル) - 1, 3, 4-オキサジア  
ゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピル] - 2 - [6-オキソ  
5 - 2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] ア  
セトアミド (実施例7 (1) の化合物) ..... 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) ..... 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ..... 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース ..... 4.7 g

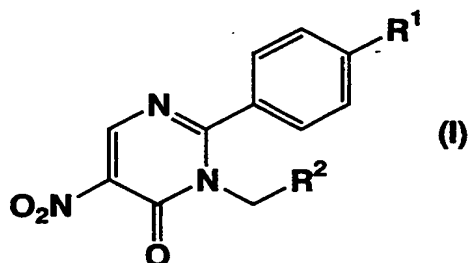
#### 10 製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

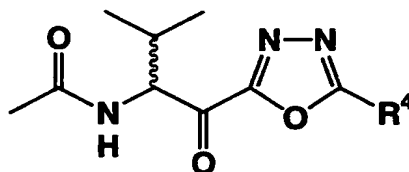
- ・ N- [ (1RS) - 1 - (5 - (t-ブチル) - 1, 3, 4-オキサジア  
15 ゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピル] - 2 - [6-オキソ  
- 2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] ア  
セトアミド (実施例7 (1) の化合物) ..... 2.0 g
- ・ マンニトール ..... 2.0 g
- ・ 蒸留水 ..... 500 ml

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 [式中、 $R^1$ は水素原子またはフッ素原子を表わし、  
 $R^2$ は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基、  
 フラン-2-イル基、 $-\text{CHO}$ 基、 $-\text{COOH}$ 基または

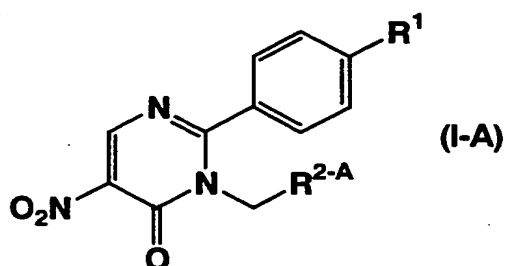


を表わし、

- 10  $R^3$ はメチル基またはエチル基を表わし、  
 $R^4$ はメチル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、フェニル  
 基、1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-  
 ートリフルオロメチルベンジル基、3,4-メチレンジオキシベンジル基、  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル基、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルー3-メチルベンジル基、  
 15  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルー3-ートリフルオロメチルベンジル基または $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメ  
 チルー3,4-メチレンジオキシベンジル基を表わす。]

で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩。

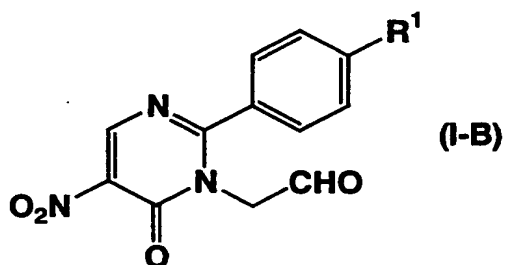
## 2. 一般式 (I-A)



(式中、 $R^{2-A}$ は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基またはフラン-2-イルを表わし、 $R^1$ は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

5 示される請求の範囲1記載の化合物。

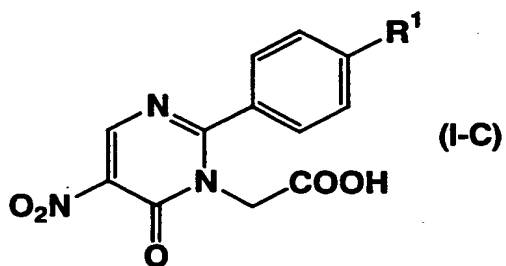
3. 一般式 (I-B)



(式中、 $R^1$ は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

10 示される請求の範囲1記載の化合物。

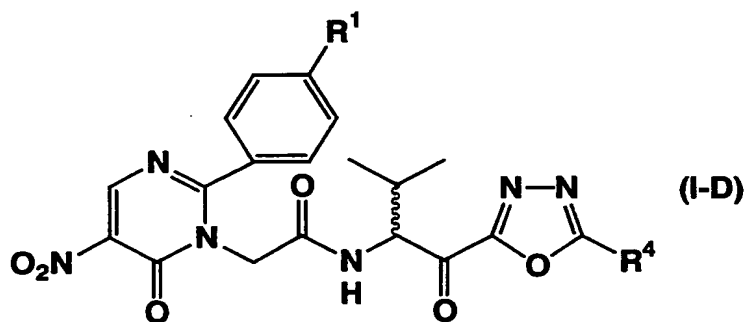
4. 一般式 (I-C)



(式中、 $R^1$ は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲1記載の化合物。

## 5. 一般式 (I-D)



5

(式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲1記載の化合物。

## 6. 化合物が

- 10 (1) 1-(2,2-ジメトキシエチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン、
- (2) 1-(t-ブトキシカルボニルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン、
- (3) 1-(2-プロペニル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,
- 15 6-ジヒドロピリミジン、または
- (4) 1-(フラン-2-イルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンである請求の範囲2記載の化合物。

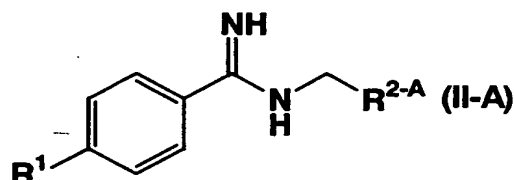
## 7. 化合物が1-(ホルミルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-

- 20 ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンである請求の範囲3記載の化合物。

8. 化合物が6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロ  
ピリミジン-1-イルメチルカルボン酸である請求の範囲4記載の化合物。

9. 化合物がN-[(1RS)-1-(5-(t-ブチル)-1, 3, 4-  
5-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-  
[6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-  
1-イル]アセトアミドである請求の範囲5記載の化合物。

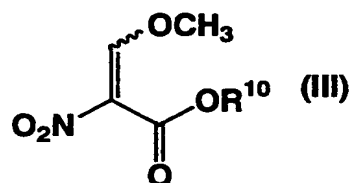
10. 一般式 (II-A)



10

(式中、すべての記号は請求の範囲2と同じ意味を表わす。)

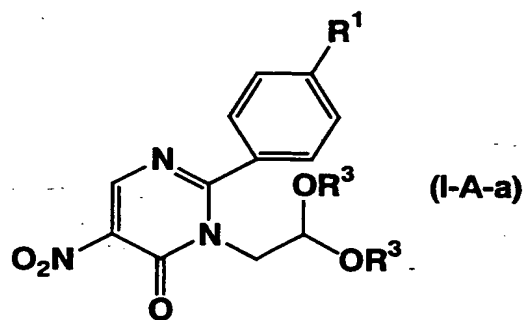
で示される化合物と一般式 (III)



15 (式中、R<sup>10</sup>はメチル基またはエチル基を表わす。)で示される3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体を反応させることを特徴とする請求の範囲2記載の一般式 (I-A) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

11. 請求の範囲2記載の一般式 (I-A) 中のR<sup>2-A</sup>が-CH(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>基を表わす一般式 (I-A-a)

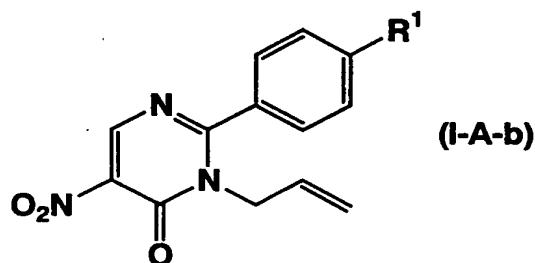




(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸加水分解反応に付すことを特徴とする請求の範囲 3 記載の一般式 (I-B) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

5

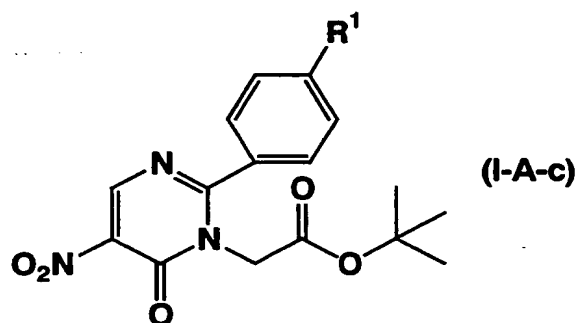
12. 請求の範囲 2 記載の一般式 (I-A) 中の  $R^{2-A}$  が  $-CH=CH_2$  基を表わす一般式 (I-A-b)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化開裂反応に付すことを特徴とする請求の範囲 3 記載の一般式 (I-B) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

10

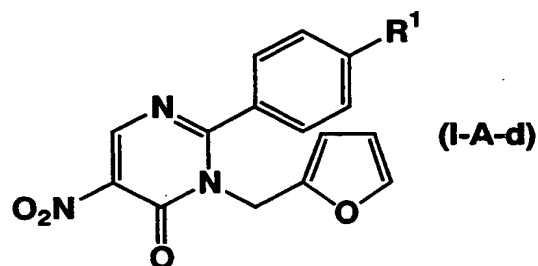
13. 請求の範囲 2 記載の一般式 (I-A) 中の  $R^{2-A}$  が  $t$ -ブトキシカルボニル基を表わす一般式 (I-A-c)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸加水分解反応に付すことを特徴とする請求の範囲 4 記載の一般式 (I-C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

5

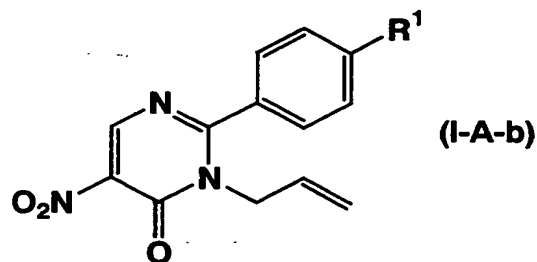
1 4. 請求の範囲 2 記載の一般式 (I-A) 中の  $R^{2-A}$  がフラン-2-イル基を表わす一般式 (I-A-d)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化開裂反応に付すことを特徴とする請求の範囲 4 記載の一般式 (I-C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

10

1 5. 請求の範囲 2 記載の一般式 (I-A) 中の  $R^{2-A}$  が  $-CH=CH_2$  基を表わす一般式 (I-A-b)

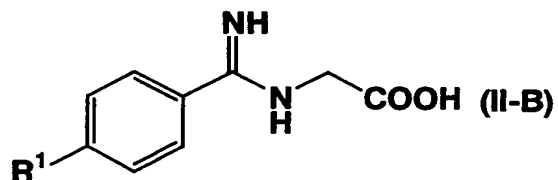


(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化剤存在下での酸化開裂反応に付すことを特徴とする請求の範囲 4 記載の一般式 (I - C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

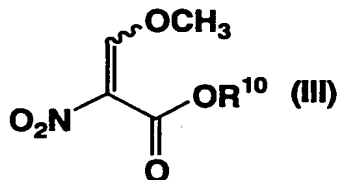
5

16. 請求の範囲 3 記載の一般式 (I - B) で示される化合物を酸化反応に付すことを特徴とする請求の範囲 4 記載の一般式 (I - C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

10 17. 一般式 (II - B)



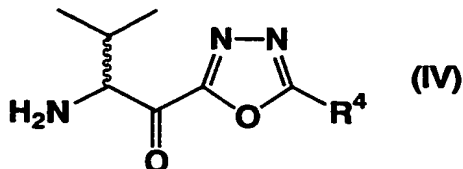
(式中、 $R^1$  は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (III)



15 (式中、 $R^{10}$  は前記と同じ意味を表わす。) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体を反応させることを特徴とする請求項 4 記

載の一般式 (I - C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

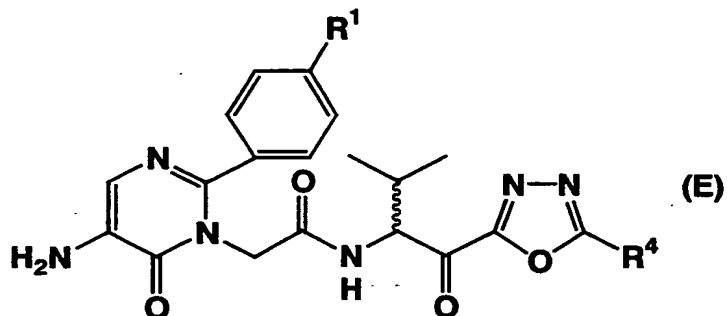
18. 請求の範囲4記載の一般式 (I - C) で示される化合物と一般式 (IV)



5

(式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする請求の範囲5記載の一般式 (I - D) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

- 10 19. 請求の範囲5記載の一般式 (I - D) で示される化合物を還元反応に付すことを特徴とする一般式 (E)



(式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩の製造方法。

15

20. 請求の範囲5記載の一般式 (I - D) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する薬剤。

2 1. 請求の範囲 5 記載の一般式 (I-D) で示されるピリミジン誘導体  
またはその非毒性塩を有効成分として含有するエラスターゼ阻害剤。

2 2. 請求の範囲 5 記載の一般式 (I-D) で示されるピリミジン誘導体  
5 またはその非毒性塩を有効成分として含有するエラスターゼによるエラスチ  
ン分解、コラーゲン繊維の分解、および／またはプロテオグリカン分解の異  
常亢進に起因する疾患の治療および／または予防剤。

2 3. 疾患が、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、アテロー  
10 ム性動脈硬化、成人呼吸窮迫症 (ARDS)、糸球体腎炎、心筋梗塞、潰瘍  
性大腸炎または歯根膜病である請求の範囲 2 2 に記載の疾患の治療および／  
または予防。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational application No.

PCT/JP00/06601

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/36, C07D405/06, C07D413/12, A61K31/505  
A61K31/506, A61P11/00, A61P9/00, A61P1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D239/36, C07D405/06, C07D413/12  
A61K31/505, A61K31/506

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | VEALE C.A. et.al. "Nonpeptidic Inhibitors of Human Leukocyte Elastase.5.", Journal of Medicinal Chemistry; Vol.38 (No.1) pp.98-108 (1995)                                                          | 1-22                  |
| A         | WO, 98/24806, A2 (CORTECH Inc.),<br>11 June, 1998 (11.06.98)<br>& US, 5801148, A & US, 5807829, A<br>& US, 5861380, A & US, 5998379, A<br>& US, 6001811, A & EP, 954526, A2<br>& AU, 9855894, A    | 1-22                  |
| A         | CUESTA E. et.al. "Synthesis of 2-Substituted 4-Oxo-5-nitropyrimidines from Methyl 3-Ethoxy-2-nitroacrylate and Other Reactions" Journal of Heterocyclic Chemistry; Vol.22 (No.2) pp.337-339 (1985) | 1-17                  |
| A         | WO, 99/28320, A1 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.),<br>10 June, 1999 (10.06.99),<br>reference examples 15,16<br>& EP, 1036794, A1 & ZA, 9810490, A<br>& AU, 9912604, A                          | 1-17                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 December, 2000 (14.12.00)

Date of mailing of the international search report  
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06601

## B x I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The invention of claim 23 falls under the category of "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D239/36, C07D405/06, C07D413/12, A61K31/505  
A61K31/506, A61P11/00, A61P9/00, A61P1/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D239/36, C07D405/06, C07D413/12  
A61K31/505, A61K31/506

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                        | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | VEALE C.A. et.al. "Nonpeptidic Inhibitors of Human Leukocyte Elastase. 5."<br>Journal of Medicinal Chemistry; vol. 38 (No. 1) p98-108 (1995)                                             | 1-22             |
| A               | WO, 98/24806, A2 (CORTECH Inc.) 11.6月.1998<br>(11.06.98)<br>& US, 5801148, A & US, 5807829, A & US, 5861380, A<br>& US, 5998379, A & US, 6001811, A & EP, 954526, A2<br>& AU, 9855894, A | 1-22             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.12.00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                     | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | CUESTA E. et.al. "Synthesis of 2-Substituted 4-Oxo-5-nitropyrimidines from Methyl 3-Ethoxy-2-nitroacrylate and Other Reactions"<br>Journal of Heterocyclic Chemistry;vol.22 (No.2) p337-339<br>(1985) | 1-17             |
| A               | WO, 99/28320, A1 (大日本製薬株式会社)<br>10.6月.1999 (10.06.99)<br>参考例15,16参照。<br>& EP, 1036794, A1 & ZA, 9810490, A & AU, 9912604, A                                                                           | 1-17             |

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



1  
2  
3

4  
5  
6

7  
8